

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Estudio descriptivo retrospectivo del perfil del Síndrome de Sjögren Primario en Medicina Interna de un Hospital de tercer nivel: manifestaciones clínicas, inmunológicas y diferencias de éstas con el Sjögren secundario y con la literatura

Autor:

María del Mar Rodero Roldán

Directora:

Adela Marín Ballvé

Agradecimientos

En primer lugar agradecer a la Dra. Marín Ballvé, por su imprescindible apoyo moral y didáctico, y por su dedicación a la Consulta de Enfermedades Autoinmunes.

En segundo lugar a mi familia, y a Valentín Yuste e Isabel Benavente por su cariño y paciencia infinitas.

Índice

1. Justificación del estudio:	Pag. 4
2. Introducción:	Pag. 5
a) Definición:	Pag. 5
b) Clínica:	Pag. 6
c) Datos del análisis:	Pag. 8
d) Diagnóstico:	Pag. 9
e) Tratamiento:	Pag. 10
3. Objetivos:	Pag. 12
4. Material y Métodos:	Pag. 13
a) Material:	Pag. 13
b) Método:	Pag. 15
5. Resultados:	Pag. 15
6. Discusión:	Pag. 26
7. Conclusiones:	Pag. 29
8. Bibliografía:	Pag. 30
9. Anexo I:	Pag. 32

Justificación del estudio

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica de la que es característica la xeroftalmia y la xerostomía, pero que puede afectar a otros órganos y sistemas; existen dos tipos: primario cuando aparece de forma aislada y secundario cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes. No se puede ignorar la gran afectación que puede llegar a tener sobre la calidad de vida de nuestros pacientes (1).

Los datos epidemiológicos señalan una prevalencia que varía según la población de referencia y los criterios diagnósticos usados. Pocos datos señalan la prevalencia en la población general pero sí la existencia de gran número de casos no diagnosticados. En Estados Unidos, se ha señalado una incidencia anual aproximada de 4/100000 habitantes, mientras que otras fuentes que señalan una prevalencia en Inglaterra de 3-4%. (2) En España, existe un estudio que señala una prevalencia similar a la inglesa, con 1-3% y señalando además un predominio femenino (9:1) y una edad media entre 40 y 60 años (3). No hemos encontrado datos que determinen la prevalencia u otros datos epidemiológicos específicamente en la población de Aragón, por lo que nos hemos propuesto realizar este estudio para conocer más las características de esta enfermedad en nuestra población.

Por otro lado, se ha hablado mucho de la importancia de diversos marcadores de la enfermedad, sobre todo de autoanticuerpos como pueda ser el anti-Ro y anti-La, pero la relación de éstos con el pronóstico de la enfermedad o su relación con la intensidad de la clínica no está bien definida. Además, el síndrome de Sjögren (aún el Primario) se asocia a otros marcadores de autoinmunidad como puedan ser los anticuerpos antinucleares o el factor reumatoide, y se ha estudiado su posible asociación con mayor prevalencia de síntomas extraglandulares (4). Éste es otro de los puntos que vamos a analizar en el presente estudio. Sin embargo, dicho análisis se ve interferido por la alta prevalencia de algunos de estos anticuerpos en población sana, así como a la subjetividad de la intensidad de unos síntomas altamente prevalentes en la población, sobretodo en pacientes ancianos (se estima hasta en el 35%) (5).

Además, no hemos encontrado señaladas diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas, serológicas o de tratamiento entre el síndrome primario y secundario; intentaremos encontrar diferencias entre las características clínicas y serológicas de ambos.

Introducción

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren se incluye dentro de las llamadas enfermedades raras y, como hemos dicho, es una patología autoinmune sistémica causada por una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas del organismo, que cursa con una disminución de sus secreciones debido a una atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos (1,2).

A pesar de ser descrito por primera vez en 1892 por Mickulicz, el síndrome toma su nombre del oftalmólogo sueco Henrik Sjögren, que describió en 1933 los hallazgos clínicos e histológicos en 19 mujeres con boca y ojos secos (3,6).

ETIOLOGÍA

La causa exacta de esta enfermedad es desconocida, se le supone un desencadenante un posible desencadenante viral (herpesvirus, virus de la hepatitis C y retrovirus) y factores neurohormonales en individuos con una predisposición genética determinada por el sistema HLA. (1,6).

En cuanto a la patogénesis de la enfermedad, debe jugar un papel clave en la perpetuación de la respuesta inmune local la capacidad de las células epiteliales de mediar la reclutación, activación, proliferación y diferenciación de inmunocitos(7).

A nivel anatomopatológico, la lesión autoinmune consiste en infiltrados linfocíticos que se desarrollan alrededor de los conductos y que varían en severidad y composición. Las células T (CD4 principalmente) predominan en los casos leves o moderados, mientras que los linfocitos B se encuentran con más frecuencia si es un caso grave (7).

Las citoquinas de Th1 predominan en los infiltrados de SS, pero se han descrito respuestas Th2 y Th17. Es importante señalar que la infiltración por células IL-18 se ha asociado con hipocomplementemia y esto con el desarrollo de linfoma (7).

CLÍNICA

La clínica característica es la típica xeroftalmia y xerostomía, pero su espectro clínico incluye manifestaciones extraglandulares de múltiples órganos tales como piel, musculoesquelético, tiroides, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal, hígado, riñones, sistema nervioso...etcétera, pudiendo en los casos más severos asociarse a Linfoma No Hodgkin (LNH) (2,6). Las vemos más detalladamente:

1. Síntomas oculares: la queratoconjuntivitis seca se caracteriza por una deficiencia en la producción de película lacrimal, y es descrita como una sensación de sequedad y arenilla ocular durante mas de tres meses de manera diaria.
2. Síntomas orales: la sequedad oral es muy frecuente, pero lo característico es que obligue al paciente a levantarse por la noche a beber, que durante el día beba frecuentemente líquidos para ayudar a ingerir comidas secas.

Las manifestaciones extraglandulares ocurren en el 25% de los pacientes (7,8):

3. Piel: es frecuente que asocien xerosis cutánea (piel seca y de aspecto escamoso), vasculitis cutánea (de pequeño vaso, presente hasta en el 10% de los pacientes con SS), púrpura o eritema anular (idéntico a la lesión del lupus eritematoso), entre otras lesiones (9,10).
4. Musculoesquelético: casi el 50% de los pacientes con SS primario presenta artralgias, con o sin artritis (10)
5. Tiroides: la presencia de anticuerpos antitiroides es alta, entre un 10 y un 33% de los pacientes con SS primario, pero no se sabe si la prevalencia es mayor que la población general o existe un sesgo relacionado con los pacientes a los que afecta el SS (mujeres y mayores) (10,11).
6. Pulmones: se ha descrito presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica hasta en el 10%, y con menor frecuencia bronquiectasias o enfermedad intersticial pulmonar (10).
7. Sistema cardiovascular: se ha descrito la pericarditis aguda como una rara complicación del SS primario, además de una frecuencia de fenómeno de Raynaud del 18-35% (10).

8. Digestivo: la disfagia es común en el SS, pero suele estar relacionada con la xerostomía. Hay relación con la cirrosis biliar primaria en el 1-8%, y con la hepatitis autoinmune en menos del 5% (10)..
9. Urinario: raramente se han descrito la nefritis intersticial, la acidosis tubular o la incapacidad para la concentración de orina. Los síntomas más referidos son disuria, nicturia y polaquiuria en ausencia de infección (10).
10. Sistema nervioso periférico: en raras ocasiones se asocia a alteraciones como ataxia sensitiva, neuropatía del trigémino o de otros pares craneales, mononeuritis múltiple o radiculopatía, así como neuropatía autonómica, cada una de ellas con frecuencia menor al 5% (10).
11. Sistema nervioso central: se discute si puede estar afectado en el SS, presentando demencia o lesiones que imitan a la esclerosis múltiple. También se han descrito neuritis óptica o la meningitis aséptica subaguda o la encefalitis (10).
12. Fatiga: es uno de los síntomas referidos con más frecuencia por los pacientes, pero el mecanismo no es completamente conocido (70-80%) (10).
13. Linfoma: en los estos pacientes, existe una linfoproliferación característica que habitualmente queda restringida al tejido glandular, si bien existe como hemos señalado un riesgo de desarrollo de LNH, que es aproximadamente del 5% (a lo largo de la vida del paciente), lo que es 44 veces superior al de la población general (10).

Por ello, se han señalado unos signos de sospecha de aparición de un síndrome linfoproliferativo en un paciente con SS, que son:

- a) la aparición de cambios clínicos como alteración del estado general, aparición de fiebre inexplicada y prolongada, aparición o aumento de adenopatías o esplenomegalia, o aumento de la tumefacción parotídea,
- b) cambios analíticos como negativización de los anticuerpos o del factor reumatoide, disminución de IgM o de las inmunoglobulinas, aparición de banda monoclonal, aumento de la microglobulina beta2 o de crioglobulinemia (1).

Si bien es una enfermedad por lo general benigna, la intensidad de los síntomas y el número de órganos afectados es muy variable, no existen escalas establecidas que clasifiquen la clínica en grave, moderada o leve. Sí se han señalado en cambio tres complicaciones potenciales: a) el dolor ocular debido a una úlcera corneal; b) cuadros de vasculitis y c) cambio en la linfoproliferación benigna del SS primario a linfoma normalmente no hodgkiano (1).

DATOS ANALÍTICOS

De las características analíticas destacan los anticuerpos antiRo/SSA y el antiLa/SSB, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR), crioglobulinemia e hipocomplementemia (1). Otros datos que se pueden encontrar son la anemia, leucocitopenia, eosinofilia, trombocitopenia.

En cuanto a los datos serológicos, el SS primario pueden presentar positividad para ANA (74%), anti-Ro (40%), factor reumatoide (38%), anticuerpos antimúsculo liso (35%), anti-La (26%), anticélulas parietales (20%), antiperoxidasa (18%), antitiroglobulina (13%), CH50 descendido (12%), descenso del C4 (8%), crioglobulinemia (9%) (11). Se ha señalado en diversos estudios su posible relación la clínica del paciente, de forma que pueden determinarse subgrupos de pacientes según el perfil serológico. De esta manera, algunas de las asociaciones se describen en la tabla 3 (4,12).

Anticuerpos	Propiedades	Asociación clínica	Prevalencia
Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB	Marcador de enfermedad Posible papel patogénico del lupus neonatal	Menor edad Paritomegalia Peor resultado test Schirmer, menor flujo salivar Infiltrados mayores de los centros germinales en la biopsia de glándula salivar Manifestaciones extraglandulares Citopenias ANA, FR, hipergammaglobulinemia, crioglobulinas Lupus neonatal- bloqueo cardíaco congénito	33-74% (anti-Ro) 23-52% (anti-La)
ANA	Marcador de enfermedad	Menor edad Paritomegalia Manifestaciones extraglandulares Citopenias Anti-Ro, anti-La, hipergammaglobulinemia, FR, anticuerpos antifosfolípidos	59-85%
FR	Marcador de enfermedad	Menor edad Biopsia glandular positiva Manifestaciones extraglandulares ANA, anti-Ro, anti-La, hipergammaglobulinemia, crioglobulinas, hipocomplementemia	36-74%
Crioglobulinas	Marcador de enfermedad	Menor edad Manifestaciones extraglandulares FR, anti-Ro, anti-La, hipergammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, hipocomplementemia Linfoma Muerte	9-15%
Anti-péptidos cíclicos citrulinados	Marcador de enfermedad	Manifestaciones articulares	3-10%
Anti-mitocondriales	Marcador de enfermedad	Cirrosis biliar primaria	1,7-13%

Anti-músculoliso	Marcador de enfermedad	Hepatitis autoinmune	30-62%
Anti-anhidrasa carbónica	Posible papel patogénico	Acidosis tubular renal	12,5-20,8%
Anti-centrómero	Marcador de enfermedad	Mayor edad Fenómeno de Raynaud Menor prevalencia de anti-Ro o anti-La Menor FR, leucopenia e hipergammaglobulinemia	3,7-27%
Anticuerpos contra receptor antimuscarínicos	Posible papel patogénico	Citopenia, mayor puntuación ESSDAI (8)	062,2-81,8%

Adaptado de Vasiliki-Kalliopi B., Panayiotis G. V. *Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles*. J Autoimm 2010; 39:15-26.

DIAGNÓSTICO

Desde que este síndrome fuese descrito inicialmente en 1892 por Mikulicz ha ido recibiendo varios nombres tales como Queratoconjuntivitis sicca o síndrome de lagrimeo disfuncional; pero fue en 2002 cuando se establecieron los criterios diagnósticos más aceptados en la actualidad, que incluyen tanto los síntomas y signos orales y oculares, así como otras determinaciones como datos serológicos o de anatomía patológica, que podemos observar en la tabla 1. Según los mismos, el diagnóstico de SS primario se establece cuando se cumplen 4 de los 6 criterios (4,13).

A pesar de dichos criterios, la lenta evolución, la diversidad e inespecificidad de la clínica hacen que sea una enfermedad de diagnóstico tardío, entre 8 y 10 años (3). Además, ante la presencia de hiposialia debemos descartar que ésta sea secundaria al uso de fármacos (neurolépticos, espasmolíticos, antihistamínicos, atropínicos y diuréticos), a la radioterapia cervicofacial o al tabaquismo (1).

En cuanto al SS secundario, se clasifica como tal cuando al menos hay un indicador de sequedad ocular u oral y al menos: a) signos oculares b) positividad de biopsia salivar c) alteración de los tests de función salivar (14).

Por otra parte, cabe señalar que a pesar de ser uno de los criterios diagnósticos, las indicaciones de la biopsia glandular son limitadas, incluyendo confirmación de la sospecha de SS y la exclusión de otras condiciones que podrían causar xerostomía y aumento glandular bilateral (infecciosas, amiloidosis, granulomatosis...)(15).

Criterio	Definición
I. Síntomas oculares específicos	1. ¿Presencia de resequedad ocular por más de 3 meses? 2. ¿Ha sentido sensación de arenilla en el ojo? 3. ¿Ha utilizado sustituto lagrimal por más de 3 veces al día?
II. Síntomas orales	1. ¿Ha sentido la boca seca diariamente por más de tres meses? 2. ¿Ha sentido tumefacción persistente o recurrente de las glándulas salivales mayores? 3. ¿Requiere ingerir líquidos para tragar alimentos secos?
III. Signos oculares	1. Test de Schirmers, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos) 2. Rosa de Bengala (≥ 4 de acuerdo al sistema de puntaje de Bijsterveld)
IV. Histopatología de glándulas salivales menores	Focos linfocíticos >1 en biopsia de glándulas salivales menores
V. Función salival	1. Sialometría: Flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 minutos). 2. Sialografía parotídea 3. Gammagrafía salival
VI. Presencia de anticuerpos en suero	1. Anti SS-A 2. Anti-SS-B 3. Factor reumático

Tabla 1, adaptada de: Vitali, C, Bombardieri, S; Jonsson, R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61:664-558.

Aunque los criterios descritos no contemplan la clínica extraglandular, los síntomas se clasifican en extraglandulares o no. Existe un índice de actividad de la enfermedad desarrollado por el European League Against Rheumatism (EULAR), el EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI), que valora la actividad de 12 apartados que pueden verse afectados en el SS de 0 a 3: inexistente, leve, moderada o grave, dichos datos se multiplican cada uno por un factor de peso asignado (de 1 a 6). Dichos apartados son: síntomas constitucionales, linfadenopatías, manifestaciones glandulares, articulares, pulmonares, renales, muocular, afectación del sistema nervioso periférico, del sistema nervioso central, alteración hematológica (sobre todo citopenias) o biológicas (alteración del complemento, hipergammaglobulinemias, o descenso de IgG). El resultado final es un rango que varía entre 0 y 123 (12). Sin embargo, el tiempo disponible en la consulta limita la posibilidad de usar dicho índice (16).

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, se aplican medidas generales higiénicas como ingesta abundante de líquidos, limpieza bucal energética, evitar fármacos que favorezcan la sequedad oral, protección ocular nocturna, abandono del hábito tabáquico, cremas cutáneas y protectores labiales. Además se usan sustitutos de la

secreción salivar, lacrimal o ginecológica; en el caso de presentar clínica extraarticular se aplican medidas específicas para cada órgano (17).

En cuanto a tratamientos específicos de la patología hay evidencia que señala a la pilocarpina y la cevimeлина como beneficiosos para el síndrome seco, así como también lo es la ciclosporina para los casos moderados o severos de ojo seco. A pesar que se usan de manera empírica, la efectividad de los fármacos antirreumatoideos habituales no ha sido satisfactoria (18).

Objetivos

- 1°. Características epidemiológicas, clínicas y serológicas del S. de Sjögren en nuestra área de referencia
- 2° Comparar dentro de nuestra casuística dichos parámetros entre Síndrome de Sjögren primario y secundario
- 3°. Analizar la relación entre algunos valores serológicos y la edad, y la clínica.

Material y Métodos

Material

Muestra:

- los pacientes clasificados como S. de Sjögren de acuerdo a los criterios diagnósticos de la American-European Consensus Group 2002, pertenecientes a la consulta de Enfermedades Autoinmunes del servicio de Medicina Interna del Hospital Lozano Blesa (III nivel) desde febrero del 2010 hasta mayo del 2012
- y pacientes en cuyo informe de alta hospitalaria constara como diagnóstico principal o secundario, el síndrome de Sjögren, recogido a través del servicio de codificación del mismo hospital desde enero de año 2006 hasta mayo de 2012.

Criterios de exclusión: no se seleccionaron aquellos pacientes que no cumplían los criterios del consenso arriba señalados. También se excluyeron los pacientes que aunque pudiesen cumplir los criterios no constase en la historia clínica este dato de manera expresa.

Variables recogidas

1. Epidemiológicas: edad, sexo
2. Antecedentes Médicos de otras patologías de origen autoinmune o de enfermedades hematológicas
3. Características clínicas de cada paciente por aparatos
3. Datos serológicos:
 - ANA, ENA,
 - FR, anticuerpos contra proteínas citrulinadas,
 - anticuerpos antiperoxidasa, ,

- anticuerpos característicos de enfermedad autoinmune organoespecífica como: anti-mitocondrias, antimúsculo liso, anticélulas parietales, anticuerpos antitiroglobulina,

4. Datos de actividad como:

- Proteína C reactiva
- Velocidad de sedimentación
- fracciones del complemento
- crioglobulinas
- proteinograma y determinaciones de Inmunoglobulinas

5. Parámetros de hemograma (hematíes, leucocitos y plaquetas)

6. Datos bioquímicos: urea, creatinina, proteínas totales, iones

7. Pruebas complementarias:

Test de Schimer o Rosa de Bengala

Xialografía

Electroneurograma

Protocolo de recogida de datos:

Rellenando la hoja de recogida de casos de cada paciente (anexo 1).

Métodos

Variables recogidas en tabla Excel y mediante el programa SPSS 19.0 se realiza un estudio descriptivo y tablas de contingencia. Se analiza la relación entre las variables dependientes (manifestaciones extraglandulares y edad), y las variables independientes (datos serológicos), realizándose una comparación de proporciones. En el caso en que no se cumpliesen los criterios de utilización del estadístico Chi-Cuadrado, se realizaría el Test Exacto de Fisher o, como en el caso de la edad, la Rho de Spearman.

Limitaciones

Se trata del estudio de una enfermedad rara, por lo que el número de casos de la muestra es pequeño para el uso de determinados estadísticos durante el estudio.

Resultados

MUESTRA TOTAL:

Se obtuvo un total de 23 pacientes que cumplían los criterios de Sjögren según la American-European Consensus Group 2002, de la consulta de Enfermedades Autoinmunes del servicio de Medicina Interna del Hospital Lozano Blesa (III nivel) desde febrero del 2010 hasta mayo del 2012.

De los pacientes en cuyo informe de alta hospitalaria constara como diagnóstico principal o secundario, el síndrome de Sjögren, recogido a través del servicio de codificación del mismo hospital desde enero de año 2006 hasta mayo de 2012, se obtuvieron 93 pacientes, de los cuales después de haber aplicado los criterios de clasificación arriba señalados sólo se incluyeron en el estudio 24.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

- 1) Edad: se distribuye en nuestra muestra como refleja la tabla 3, con una edad mínima de 28 años y máxima de 86 años, con una media de 58,79 (IC 95% $\pm 32,3$). Según el test de Kolmogorov-Smirnov (tabla 4) nuestra muestra no sigue una distribución normal, porque su $p=0,09$. De hecho, si observamos el gráfico 1 comprobamos la presencia de 2 picos de edad, en la década de los 30 y posteriormente en las de los 60-70.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
Edad	47	28	86	58,79	16,153	260,910

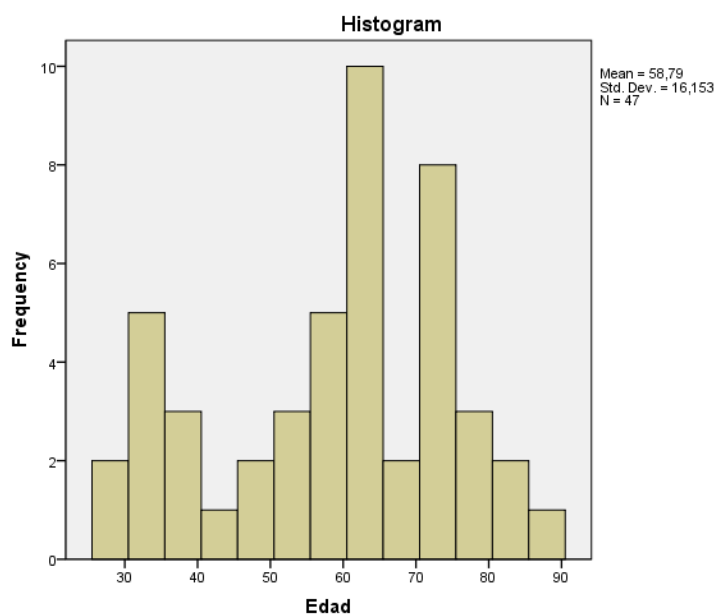
Tabla 3: estadísticos calculados a partir de la distribución de la edad.

Tests de Normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	df	Sig.	Estadístico	df	Sig.
Edad	,119	47	,094	,945	47	,027

a. Lilliefors Significance Correction

Tabla 4: Pruebas de normalidad para una muestra.



Gráfica 1: histograma de frecuencias de la edad

2) Sexo: un total de 43 pacientes eran mujeres, lo que supone un 91,5% de la muestra.

		Frecuencia	Porcentaje	% válidos
Válidos	Hombre	4	8,5	8,5
	Mujer	43	91,5	91,5
	Total	47	100,0	100,0

Tabla 5: Porcentajes hombres y mujeres.

TIPO DE SJÖGREN

La frecuencia de los dos tipos de Síndrome de Sjögren la detallamos en la siguiente tabla:

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Secundario	19	40,4	40,4	40,4
Primario	28	59,6	59,6	100,0
Total	47	100,0	100,0	

Tabla 6: frecuencia de los 2 tipos de sjögren

La frecuencia de las patologías asociadas, presentes en los 19 pacientes señalados, presentándose el Lupus Eritematoso Sistémico en 7 pacientes, Artritis Reumatoide en 5, Esclerodermia en otros 5, Polimiositis o Dermatomiositis en 3, y patología biliohepática en otros 3. Se detalla en la siguiente tabla:

ENFERMEDAD AUTOINMUNE	Nº CASOS
Lupus Eritematoso Sistémico	7
Artritis Reumatoide	5
Esclerodermia	5
Dermatomiositis/Polimiositis	3
Cirrosis Biliar Primaria/Hepatitis autoinmune	3

TABLA 7: frecuencia de las patologías autoinmunes a las que se asocia el SS

CLÍNICA:

La prevalencia de manifestaciones extraglandulares fue del 70,2% de manera global, mientras que por aparatos 10,6% de pacientes presenta paritomegalia, un 6,4% tiene molestias genitourinarias, un 19,1% presenta Fenómeno de Raynaud, un 8,5% manifestaciones vasculíticas, un 8,5% tiroideas, un 14,9% cutáneas, un 10,6% pulmonares y un 12,8% manifestaciones digestivas. Las manifestaciones osteomusculares, que frecuentemente eran mialgias y artralgias/artritis, mientras que no se recogió ningún caso de manifestaciones cardíacas o aumento de las glándulas lacrimales.

SEROLOGÍA:

La proporción de positivos de los diferentes anticuerpos fue la siguiente: contra ENA SSA (AntiRo 52) un 95,7%, contra ENA SSA (antiRo 60) un 78,7%, contra ENA SSB (AntiLa) 61,7%, contra ENA RNP/Sm 8,5%, Anticuerpos antinucleares (ANA) en título medio/bajo 22,9% y en título alto 72,9%, factor reumatoide 45,8%, contra mieloperoxidasa (pANCA) 4,2%, contra proteínas citrulinadas 8,3%, a contra tiroides tiroglobulina 16,7%. En la variable Otros se han acumulado otros anticuerpos de menor frecuencia con un total de 16,7% (en 3 ocasiones anticentrómero, el resto LC1, antimitocondriales, RNP o antinucleosomas).

DATOS BIOLÓGICOS:

Los datos analíticos señalan una PCR de media 0,806 mg/dl (rango de normalidad 0,01-0,5), de forma que un 47,9% estaban dentro de la normalidad; en cuanto a la VSG media de 43 mm (rango de normalidad 0-15), siendo normales el 17% únicamente. En cuanto a los valores del complemento, la fracción C3 del complemento tiene un valor de 105 mg/dl de media (rango de normalidad 55-120; un 2,1% descendido), C4 18,31 mg/dl de media (rango de normalidad 10-40; 6,4% descendido), la media de la fracción B del complemento se situaba en 41 mg/dl (rango de normalidad 10-40; sin valores inferiores a 10) y la de CH50 en 41mg/dl (rango de 10-40; pero sólo se registró el valor en 5 pacientes).

DATOS DEL ANÁLISIS:

De los valores medios bioquímicos, la urea se situó en 0,41 g/dl, la creatinina en 0,792mg/dl, los iones se encontraron dentro de la normalidad en el 100% de los casos. En cuanto a los valores del hemograma la media de la hemoglobina se situó en 12,6g/l, la de los leucocitos en 5300/mm³, y las plaquetas en 196453/mm³.

Los valores anteriormente descritos se detallan en la siguiente tabla:

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Std. Deviation
PCR	45	,020	5,400	,80644	1,070000
VSG	43	7	120	43,03	32,407
C3	40	71,50	171,00	105,9050	23,20770
C4	40	4,3	31,8	18,311	6,9209
CH50	4	36	46	41,00	4,082
FBC	38	10,8	50,3	31,079	8,0677
Urea	44	,1	1,0	,410	,1426
Creatinina	46	,5	1,2	,792	,1634
Proteínas totales	45	4,4	10,6	7,539	1,1614
Hematocrito	47	22,6	47,3	37,602	4,9532
Hemoglobina	47	9,1	16,3	12,680	1,6169
Leucocitos	47	1200	10200	5387,66	1970,109
Plaquetas	47	214	429000	196453,49	95554,571

Tabla 8: datos descriptivos de datos analíticos.

OTRAS PRUEBAS:

La prueba de Schimer fue positiva en 41 de las 46 pruebas recogidas, y la sialografía en 13 (27,1%) de los 36 recogidos.

En cuanto a los electroneurogramas, encontramos 4 detallados: una neuropatía sural, 2 polineuropatías mixtas y una polineuropatía desmielinizante crónica.

ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES:

- 1) Relación entre tipo de SS y manifestaciones extraglandulares: no se ha podido demostrar asociación entre ambas.

SSjogr * Extragl Crosstabulation

		Manifestaciones extraglandulares		Total
		1,00	2,00	
SS	1º	9	19	28
	2	5	14	19
Total		14	33	47

Tabla 9: distribución de manifestaciones extraglandulares en función del tipo de SS.

TEST CHI-CUADRADO

	Valor	df	Sig. (2-colas)	Sig. Exacta (2-sided)	Sig. Exacta (1-sided)
Pearson Chi-cuadrado	,184 ^a	1	,668	,753	,462
Continuity Correction ^b	,011	1	,917		
Likelihood Ratio	,185	1	,667		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,180	1	,671		
N of Valid Cases	47				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,66.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 10: test chi cuadrado para las manifestaciones extraglandulares y tipo de SS.

- 2) Relación entre determinaciones serológicas y otros datos:

- a) **Correlación entre la edad y variables serológicas:** se ha analizado la relación entre diferentes variables serológicas y con la edad, sin poderse demostrar asociación en ningún caso a excepción de la relación entre ambos anticuerpos antiRo.

Correlaciones			Edad	AntiRo52	AntiRo60	ANA	FR
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	1,000	-,187	-,261	,028	-,119
		Sig. (bilateral)	.	,209	,077	,853	,448
		N	47	47	47	46	43
	AntiRo52	Coeficiente de correlación	-,187	1,000	,406**	,045	,236
		Sig. (bilateral)	,209	.	,005	,764	,128
		N	47	47	47	46	43
	AntiRo60	Coeficiente de correlación	-,261	,406**	1,000	-,164	,270
		Sig. (bilateral)	,077	,005	.	,277	,080
		N	47	47	47	46	43
	ANA	Coeficiente de correlación	,028	,045	-,164	1,000	,120
		Sig. (bilateral)	,853	,764	,277	.	,449
		N	46	46	46	46	42
	FR	Coeficiente de correlación	-,119	,236	,270	,120	1,000
		Sig. (bilateral)	,448	,128	,080	,449	.
		N	43	43	43	42	43

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 11: correlación entre la edad y diferentes variables.

- b) **Relación entre distintos anticuerpos y manifestaciones extraglandulares:** sólo se ha podido demostrar asociación con el Factor Reumatoide, que cuya frecuencia está asociada a mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares. Para poder analizar los ANA se ha clasificado en títulos medios/bajos (hasta 1/360) o altos (por encima de 1/360); lo mismo ocurre con los valores de factor reumatoide, factor reumatoide, contra mieloperoxidasa (pANCA), contra proteínas citrulinadas y contra tiroides tiroglobulina, que se han clasificado en positivos o negativos a pesar de ser variables continuas.

AntiRo60 * Extraglandulares Tabla de contingencia

		Extraglandulares		Total
		No	Sí	
AntiRo60	No	2	8	10
	Si	12	25	37
Total		14	33	47

Tabla 12: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de antiRo-60.

Test Chi-cuadrado

	Valur	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,582 ^a	1	,446	,700	,366
Continuity Correction ^b	,139	1	,709		
Likelihood Ratio	,616	1	,432		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,569	1	,450		
N of Valid Cases	47				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,98.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 13: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y antiRo60.

AntiLa * Extraglandulares- Tabla de contingencia

		Extraglandular		Total
		No	Sí	
AntiLa	No	5	13	18
	Si	9	20	29
Total		14	33	47

Tabla 14: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de antiLa.

Test Chi-cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,056 ^a	1	,812	1,000	,540
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,057	1	,812		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,055	1	,814		
N of Valid Cases	47				

Test Chi-cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,056 ^a	1	,812	1,000	,540
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,057	1	,812		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,055	1	,814		
N of Valid Cases	47				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,36.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 15: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y antiLa.

ANA clasificado*Extraglandulares-Tabla de contingencia

		Extraglandular		Total
		No	Sí	
ANA3	BAJO/MEDIO	4	7	11
	ALTO	10	25	35
Total		14	32	46

Tabla 16: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de los títulos de ANA.

Test Chi-cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,240 ^a	1	,624	,713	,444
Continuity Correction ^b	,013	1	,909		
Likelihood Ratio	,235	1	,628		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,235	1	,628		
N of Valid Cases	46				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,35.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 17: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y los títulos de ANA.

FR * Extragl tabla de contingencia

		Extraglandulares		Total
		No	Sí	
FR	negativo	6	15	21
	positivo	7	15	22
Total		13	30	43

Tabla 18: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de los títulos de FR.

Test Chi cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,054 ^a	1	,817	1,000	,540
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,054	1	,817		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,052	1	,819		
N of Valid Cases	43				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,35.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 19: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y FR.

Anti-Citrulinados * Extraglandulares Tabla de contingencia

		Extraglandulares		Total
		No	Sí	
citrulinados	negativo	8	17	25
	positivo	1	3	4
Total		9	20	29

Tabla 20: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de los títulos de anticuerpos contra proteínas citrulinadas.

Test Chi-cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,079 ^a	1	,779		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,082	1	,775		

Fisher's Exact Test				1,000	,636
Linear-by-Linear Association	,076	1	,782		
N of Valid Cases	29				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,24.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 21: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y los títulos de proteínas anticitrulinadas.

Crioglobulinas * Extraglandulares- Tablas de contingencia

		Extraglandulares		Total
		No	Sí	
Crioglobulinas	no	4	11	15
	si	2	8	10
Total		6	19	25

Tabla 22: distribución de las frecuencias de manifestaciones extraglandulares en función de la presencia de crioglobulinas.

Test de Chi-cuadrado

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,146 ^a	1	,702	1,000	,545
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,148	1	,700		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,140	1	,708		
N of Valid Cases	25				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,40.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabla 21: estadístico Chi-cuadrado para la relación entre manifestaciones extraglandulares y la presencia de crioglobulinas.

Discusión

Si bien el estudio ideal para el estudio de esta patología debería ser prospectivo, porque permitiría homogenizar la búsqueda de las variables clínicas presentes en cada paciente, evitando sesgos observador dependientes, así como determinar el tamaño muestral para poder hallar las posibles relaciones entre las variables de haberlas, este estudio podría servir como piloto de otros realizados más adelante en este sentido.

Estudiar la prevalencia del síndrome de Sjögren supone un reto porque éste es frecuentemente infradiagnosticado por la heterogeneidad de su clínica y lo inespecífico de la misma, y además los datos publicados varían según los criterios de clasificación empleados. Según Alamanos (19), la prevalencia es del 92,8 casos por cada 10*5 habitantes en Grecia, mientras que la calculada en nuestra muestra se sitúa en 15,34 por cada 10*5 habitantes; este dato varía según la procedencia del estudio, situándose en el 3,3% en Inglaterra, similar a la cifra que señala Sorlí en su estudio en España (1-3%) (1). La divergencia entre nuestro estudio y lo publicado puede deberse a la pérdida de los casos de aquellos pacientes que no han ingresado en este período y que no son seguidos por nuestras consultas, si por otras (Reumatología), careciendo de informe de alta hospitalaria en el que conste el diagnóstico.

La edad media de esta patología se sitúa entre los 40 y 60 años (1), coincidente con los 58 años de media de nuestros pacientes. Sin embargo, hemos observado la existencia de 2 picos de edad en las décadas de los 30 y de los 60 que no hemos encontrado descritos en las publicaciones. En cuanto a la distribución por sexos, la de nuestra población es concordante con lo publicado, con una razón a favor del sexo femenino de 9:1(1).

De las manifestaciones clínicas, llama la atención la gran prevalencia de clínica extraglandular asociada en comparación con lo que encontramos descrito (8), pues pasamos del 25% descrito hasta el momento al 70% de prevalencia en nuestro estudio; dato que puede ser explicado por ser altamente dependiente del afán de búsqueda y de hacer referencia a ello en la historia por parte del clínico, y a que las diferentes manifestaciones se solapan poco en nuestros pacientes, porque de hecho, analizadas por separado las frecuencias no divergen de lo esperado. Esto también podría explicar por qué, a pesar de haberse analizado, no se ha podido demostrar asociación entre la presencia de manifestaciones extraglandulares y

la presencia de otra patología autoinmune como sería de esperar. Además podría deberse también al escaso tamaño muestral.

Dicha clínica se distribuye como sigue; coincidimos con otras publicaciones (10) en que las manifestaciones cutáneas son frecuentes, con casi un 15% de xerosis; un Raynaud con un 19% de prevalencia, y unas manifestaciones vasculíticas prevalentes hasta en el 8,5%. En cuanto a las manifestaciones tiroideas, parecen estar infraestimadas en nuestros pacientes (un 8,5% frente a un 10-70% en la literatura (11), lo que puede ser debido a que únicamente recogimos anticuerpos antitiroglobulina, que faltaban en el 66,7% de la muestra, y a que la clínica del hipotiroidismo puede solaparse con la de este síndrome.

En cuanto a la sintomatología nefrourológica, hemos encontrado la misma que consta en la literatura, si bien en ésta no está bien determinada su frecuencia de dichos síntomas. Por otra parte, la disnea es el síntoma respiratorio que más refieren nuestros pacientes, pero lo que se describe en el artículo de Ramos-Casals (10) es la asociación con neumonitis intersticial (o con las bronquiectasias), que sólo presentaba uno de nuestros pacientes y que frecuentemente es asintomática. Aunque se ha descrito la pericarditis aguda como una complicación rara de la pericarditis (10), nosotros no hemos encontrado ningún caso; en cambio, la prevalencia de las manifestaciones osteomusculares es alta (34%), coincidente con lo publicado (10). En cuanto al resto de manifestaciones, sólo cabe señalar que hemos encontrado 2 casos de linfoma no Hodgkin (4,25%), prevalencia similar a la esperada.

De los criterios diagnósticos, cabe destacar que en nuestro hospital no se realizan biopsias de glándulas salivares o lacrimales, generalmente porque es suficiente con los otros criterios para realizar el diagnóstico, no estando así indicada la biopsia. A este respecto, debemos reflexionar sobre la importancia de dicha prueba (sencilla, barata y de bajo riesgo) y plantearnos su inclusión en la dinámica de nuestro hospital, porque como se ha señalado puede tener implicación pronóstica (7). Aunque la ausencia de biopsias podría sobredimensionar la importancia del resto de criterios, según Vasiliki-Kalliopi (4) la frecuencia de los anticuerpos antiRo es de hasta el 74%, antiLa 59-85%, ANA 59-85% y el FR 36-74%, anti-citrulinados 8,3%; por lo tanto, a pesar de todo, nuestros datos entran dentro de lo esperado.

Por otra parte, no hemos encontrado datos de la sensibilidad de otros test como la Prueba de Schirmer y la sialografía, también criterios diagnósticos, pero según nuestro estudio, de los 46 pacientes a los que se les

realizó, el 89,1% de los pacientes presentaba un Schirmer positivo mientras que de los 36 a los que se les realizó sialografía sólo el 36,1% eran positivos. Sería interesante analizar la rentabilidad de dichas pruebas de cara a la evaluación de las mismas por el clínico.

En cuanto a las diferencias entre síndrome primario y secundario, las frecuencias de cada una de las clínicas no permitían el análisis de la posible diferencia en prevalencia, y estudiada en conjunto como manifestaciones extraglandulares, no hemos demostrado diferencias. Si nos centramos en los datos serológicos, en contra de lo que cabría esperar, sólo hemos demostrado diferencias entre primario y secundario en cuanto a la prevalencia de FR elevado, mayor en el secundario. No hemos encontrado datos en la literatura para comparar los nuestros.

Si bien en el mismo artículo arriba señalado Vasiliki-Kalliopi (4) encontró asociación de determinados anticuerpos con datos como edad de aparición, clínica implicada y asociación a complicaciones, en nuestro estudio no hemos podido demostrarlo, lo que podría deberse a la limitación del tamaño muestral o bien a la alta prevalencia de manifestaciones extraglandulares.

En conclusión, nuestro estudio ha realizado un perfil epidemiológico, clínico y serológico del Síndrome de Sjögren de la población del sector III de Zaragoza en gran parte compatible con los datos publicados a nivel nacional e internacional, pero no ha podido demostrar las asociaciones entre dichas características y los anticuerpos determinados, para lo que quizá hicieran falta estudio de mayor tamaño muestral.

Conclusión

1. La edad media y el sexo son comparables a lo descrito en la literatura.
2. Las características serológicas iguales. La frecuencia de la implicación extraglandular es mayor a la esperada.
3. No hemos encontrado diferencias en las características clínicas, epidemiológicas o serológicas entre ambos síndromes 1º y 2º, a excepción de la mayor prevalencia del Factor Reumatoide en el secundario.
4. No se ha hallado relación entre las variables de anticuerpos y la edad o la clínica.

Bibliografía

1. Sorlí JV, Ejarque J, Valderrama FJ, et al. Síndrome de Sjögren. Atención Primaria 2009; 41(7):417-419.
2. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunological expression in 1010 patients. Medicine 2008; 87:210-219.
3. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, et al. Síndrome de Sjögren. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
4. Vasiliki-Kalliopi B., Panayiotis G. V. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. J Autoimm 2010; 39:15-26.
5. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eyes and dry mouth in the elderly: a population based assessment. Arch Intern Med 1999; 159: 1359.
6. Fox R. Sjögren's syndrome. Lancet 2005; 366 : 321-331.
7. Tzioufudas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Patogenesis of Sjögren's syndrome: What we Know and what we should learn. J Autoimm 2012; 39:4-8.
8. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. Intern Med 1996; 239:475.
9. Fox RI, Lin AY. Sjögren syndrome in dermatology 2006; 24: 393.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Sisó-Aemund A, et al. Primary Sjögren syndrome. British Medical Journal 2012; 344: 3821.
11. d'Arboneau f, Ansart S, Le Berre R, et al. Thyroid dysfunction in primary Sjögren Syndrome: Clinical, radiologic and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:632.
12. García-Carrasco M, Ramos-CasalsM, Rosas I, et al. Primary syndrome, clinical and immunologic disease patterns in a cohorte of 400 patients. Medicine 2002; 81: 270-280.
13. Vitali,C, Bombardieri,S; Jonsson, R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61:664-558.
14. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. Rheum Dis Clin North Am 2008; 34: 935.

15. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, et al. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheum* 1998; 25:247.
16. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensous systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Am Rheum Dis* 2010; 69:1103-1109.
17. Tharau-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Rheum* 2008; 37(5): 272-92
18. Ramos-Casals M, Tzioufudas AG, Ston JH, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome. *JAMA* 2010; 204: 452-460.
19. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgary PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren Syndrome in North-west Greece, 1982, 2003. *Rheum* 2006; 45: 187-191.

ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Número de caso:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Número de historia:

Sexo:

ANTECEDENTES DE INTERÉS (SÍ/NO, definir):

- a) Neoplasia hematológica:
- b) Enfermedad autoinmune

SÍNDROME DE SJÖGREN (SI,NO)

- a) Primario:
- b) Secundario:

CLÍNICA (SI/NO, definir a ser posible):

- a) Síndrome seco:
- b) Parotomegalia:
- c) Aumento de glándulas lacrimales:
- d) Vasculitis:
- e) Raynaud:
- f) Otras cutáneas:
- g) Digestivas:
- h) Pulmonares:
- i) Cardíacas:
- j) Alteraciones genitourinarias:
- k) Osteomusculares:
- l) Neurológicas:

AUTOANTICUERPOS (POSITIVO/NEGATIVO, TÍTULO):

- a) Anticuerpos contra ENA SSA (AntiRo 52):
- b) Anti cuerpos contra ENA SSA (antiRo 60):
- c) Anti cuerpos contra ENA SSB (AntiLa):
- d) Anticuerpos antinucleares (ANA):
- e) Factor Reumatoide:
- f) Anticuerpos contra ENA RNP/Sm:
- g) Anticuerpos contra proteínas citrulinadas:
- h) Anticuerpos contra mieloperoxidasa (pANCA):
- i) Anticuerpos contra tiroides tiroglobulina:
- j) Otros:

DATOS BIOLÓGICOS:

- a) Proteína C Reactiva:
- b) Velocidad de sedimentación globular:
- c) Alteraciones proteínograma:
- d) Crioglobulinasa:
- e) Complemento (C3, C4, CH50, Factor B):

DATOS ANALÍTICOS:

- a) Urea:
- b) Creatinina:
- c) Proteínas totales:
- d) Iones:

- e) Hemoglobina:
- f) Hematocrito:
- g) Leucocitos:
- h) Plaquetas:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- a) Schirmer:
- b) Sialografía:
- c) Otras: